FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

THESE

N° 1304

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Bernard L. C. LEGENDRE

né le 13 Février 1932 à CHERBOURG (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RAPPORTS ENTRE LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE ASSOCIEE A UN CANCER PRIMITIF DU FOIE ET L'HEMOCHROMATOSE

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Bernard L. C. LEGENDRE

né le 13 Février 1932 à CHERBOURG (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RAPPORTS ENTRE LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE ASSOCIEE A UN CANCER PRIMITIF DU FOIE ET L'HEMOCHROMATOSE

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.
	Cochin	LEGER (L.)
	Hotel-Dieu	PASTEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpétrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAIN
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENEGRE (J.)
	Broussais	SOULIE (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANCON
	Cochin	BROUET (G.)
	Hotel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint- Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)		DEROT (M.)

Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpétrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales . . . (Baudelocque.	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes). . .	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hotel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière). .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL C.
	GOUINAUD C.
	GILLOT C.
	OLIVIER G.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
	ABELANET R.
	BUSSER F.
	CHOMETTE G.
	GOUYGOU Ch.
	NEZELOFF Ch.
	ORCEL L.
	PAILLAS J.
Anesthésiologie. .	KERN E.
	VOURC'H G.
Bactériologie . .	BARBIER P.
	CHRISTOL D.
	LE MINOR L.
	TOURNIER P.
Orthopédie	JUDET R.
	MEARY R.
	POSTEL M.
	RAMADIER J.
Oto-rhino-lar. . .	DEBAIN J.
	PIALOUX P.
Parasitologie. . .	GOLVAN Y.
	LAPIERRE J.
Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT J.
	BINET J.P.
	CAUCHOIX J.
	CERBONNET G.
	CHATELIN C.-L.
	DUBOST Ch.
	DUBOST Cl.
	FAUREL J.
	FLABEAU F.
	GARBAY M.
	GARNIER H.

	MM.
Biochimie médicale	BAULIEU (E.) BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphilig. .	DUPERRAT (B.) CIVATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD G.
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie.	COUJARD (R.) MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.	BESANCON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme) SAPIN-JALOUSTRE H.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale . .	DEROBERT (L.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . .	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT J.

	MM.
Pathologie chirurgicale . . .	GAUDART d'AI LAINE (Cl. d GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M NATALI (J.) PELLERIN (D. PERROTIN (J. ROBERT (H.) THOMERET (G.
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J
Pathologie expérimentale . . .	BENHAMOU (J. BERTHAUX (P. BOIVIN (P.) CROSNIER (J. HARTMANN (L. LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y. BRICAIRE (H. BRISSAUD (H. BROCARD (H. BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J. COBLENTZ (B. CONTAMIN (F. COURY (C.) ETIENNE (J. FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (HIMBERT (J. HOUSSET (E. LAROCHE (Cl LESOBRE (R. MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R WOLFROMM (R
Pédiatrie Puériculture . . .	JOSEPH (R.) LAFOURCADE LEPERCQ (G. MANDE (R.) MOZZICONACC

	MM.
Ophtalmologie. . .	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Pharmacologie. . .	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie. . . .	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale.	GOUGEROT (L.) m. conf. GREMY (F.) m.C. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Pédiatrie Puériculture. . .	POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile . . .	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie. . .	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. conf. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie.	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale . .	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale . .	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture .	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Cl. urologique. .	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (Mlles LAURENT (H.), LE NOI QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

en témoignage de ma reconnaissance et de
ma profonde affection.

A MA FEMME,

A MON FILS,

Affectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES DEBRAY

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hopital Bichat.

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR AGREGE J.C. SCHRUB

Professeur de Thérapeutique à l'Ecole nationale de Médecine de Rouen.

Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Qui m'a confié le sujet de cette thèse, et m'a guidé dans sa rédaction.

Avec mes remerciements, l'expression de ma reconnaissance.

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR AGREGE R. LAUMONIER

Professeur d'Anatomie pathologique à l'Ecole nationale de Médecine de Rouen.

Médecin des Hôpitaux de Rouen.

Chef du laboratoire d'Anatomie pathologique du Centre Hospitalier Régional de Rouen.

Qui a bien voulu me conseiller dans les études anatomo-pathologiques de cette thèse.

En témoignage de ma profonde gratitude pour son enseignement.

A MON MAITRE, LE DOCTEUR P. PARIS

Médecin de l'Hotel-Dieu de Rouen.

En témoignage de ma vive gratitude.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Respectueux hommage.

I N T R O D U C T I O N

De nombreux exemples de l'association Hémochromatose - Cancer primitif du foie ont été publiés au cours des dernières années, particulièrement aux Etats Unis.

Les études statistiques de MAC DONALD (13) font apparaitre que les cas d'association Hémochromatose - Cancer primitif du foie sont relativement trois fois plus nombreux que les cas d'association Cirrhose nutritionnelle - Cancer primitif du foie.

Cependant les travaux d'ORCEL (15) mettent bien en évidence la fréquence de la surcharge ferrique du foie au cours du cancer primitif, en dehors de toute Hémochromatose.

En fait, comme le remarquent CACHIN - PERGOLA & VERON (3) dans une publication récente, les cas d'association rapportés peuvent etre répartis en deux groupes :

1 - Les plus nombreux sont des découvertes de l'étude nécropsique systématique des cancers primitifs du foie, le diagnostic d'Hémochromatose n'ayant jamais été établi sur des critères cliniques et biologiques.

2 - Plus rares sont les observations faisant état d'Hémochromatoses surement reconnues pendant la vie, et qui

se compliquent plusieurs années après d'un cancer primitif du foie.

C'est à ce second groupe qu'appartient l'observation que nous rapportons ici. Il nous a paru intéressant, en la comparant à des publications analogues, d'essayer de dégager les traits caractéristiques communs à ces cas d'association.

Nous étudierons ensuite quelques observations dans lesquelles le diagnostic d'Hémochromatose est essentiellement fondé sur l'étude anatomo-pathologique, et nous essayerons de préciser les points sur lesquels elles s'opposent aux formes précédentes.

Nous n'utiliserons dans cette étude que les cas publiés par les auteurs français.

Afin d'éviter toute confusion dans la terminologie, précisons que, dans la suite de notre exposé, nous utiliserons le terme de "cirrhose pigmentaire" pour désigner (comme les premiers auteurs) un aspect anatomique du foie associant une cirrhose à une surcharge ferrique; les termes de "cirrhose bronzée" ou de "diabète bronzé" désignant un tableau clinique comprenant respectivement une cirrhose et une mélanodermie, ou une cirrhose, un diabète, et une mélanodermie.
Enfin, le terme d'"Hémochromatose" désignera une affection caractérisée :
- Anatomiquement par une sclérose et une imprégnation ferrique polyviscérales.
- et biologiquement par un trouble général du métabolisme du fer dont l'expression la plus évidente est l'hypersidérémie.

H I S T O R I Q U E

SABOURIN en 1881, puis HANOT & GILBERT (9) en 1888 envisagent l'existence de rapports entre le cancer primitif du foie et la cirrhose.

HANOT & CHAUFFARD (8) décrivent l'Hémochromatose idiopathique en 1882.

LETULLE (12) signale le premier en 1897 l'existence d'un rapport entre lasurcharge ferrique du foie et le cancer hépatique primitif.

ACHARD & LEBLANC (1) rapportent un cas d'association Cirrhose pigmentaire - Cancer primitif du foie, en 1921.

Aux Etats Unis, BERCK & LIEBER (2) en 1941, puis WARREN & DRAKE (18) en 1951, et enfin MAC DONALD (13) en 1956, publient de nombreux cas d'association Cirrhose pigmentaire - Cancer primitif, essaient de préciser l'importance du rôle de la surcharge ferrique dans la genèse du cancer, et étudient les signes qui, chez un malade atteint d'Hémochromatose, permettraient de soupçonner l'apparition d'un cancer népatique primitif.

Les cas d'association cirrhose pigmentaire - cancer primitif du foie qui ont été publiés à ce jour restent peu nombreux dans la littérature française; nous trouvons :
Un cas de GRENIER & ISIDOR (6) en 1956 - Un cas de RAUBER (16) en 1957 - Deux cas de GUICHARD ET TOMASSI (7) et deux cas d'ORCEL (15) en 1958 - Un cas publié par SCHMIERER (17) en 1959. Enfin, un cas de LANGERON (10) - Deux cas rapportés par DESENS DE LAVIGERIE (5) - et un cas de CACHIN - PERGOLA & VERON (3) en 1960.

OBSERVATION PERSONNELLE °

I - HISTOIRE CLINIQUE

Consultation du 25 Novembre 1960

Monsieur D... 54 ans, fumiste, est adressé à la consultation de cardiologie de l'Hotel-Dieu :

- Pour une sensation d'oppression thoracique antérieure en barre, sans douleur vraie, qui survient à l'effort presque chaque jour, l'obligeant a s'arréter, et qui se calme alors au bout de 1/2 a 1 minute.
  Les premiers troubles sont apparus il y a 4 ou 5 mois.
- Ce malade se plaint, en outre, d'une dyspnée d'effort peu intense, de sensations vertigineuses, et de céphalées.

On lui a découvert il y a 2 ans un diabète qui ne se manifestait que par une polyurie, et qui parait actuellement équilibré avec 20 unités quotidiennes d'Insuline-retard.

Son médecin-traitant signale qu'il y a 5 ans il a déja noté une hépatomégalie et une pigmentation foncée du visage.

Monsieur D... avoue 2 litres de vin par jour, il n'a jamais souffert de troubles digestifs, son activité reste normale.

A l'examen :

On est en présence d'un malade assez pléthorique.

On remarque d'emblée une pigmentation grisâtre,

homogène des téguments; évidente au niveau du visage, des mains, et des jambes, elle est très discrète sur le reste du corps; les muqueuses sont indemnes.

Cette mélanodermie est connue depuis l'adolescence; notre malade signale que son frère, un peu plus agé que lui, présente également un teint très foncé.

L'abdomen est de volume sensiblement normal, sans circulation collatérale, sans matité déclive.
Le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal, il est ferme, non douloureux à la palpation, et sa surface parait régulière; il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire.
La rate ne parait augmentée de volume.

Appareil cardio-vasculaire :

- Le coeur est régulier battant à 80, il existe un souffle systolique apexien et para-sternal gauche d'intensité 2/10.
- La tension artérielle est à 18 - 11 après repos.
- On note une infiltration périmalléolaire discrète.
- Il n'y a pas de signes de stase pulmonaire.
- L'électrocardiogramme est normal sauf $SV_2 + RV_7 = 46$
- Radiologiquement, le ventricule gauche parait un peu gros, l'aorte est normale.

Système nerveux :

Le malade se plaint de crampes nocturnes dans les mollets, mais il n'existe aucun signe objectif de polynévrite des membres inférieurs.

En résumé :

- Il s'agit d'un malade venu consulter pour des crises

d'angor d'effort typiques.

- Il n'y a pas de signes electriques d'ischémie myocardique, il existe seulement des signes électriques et radiologiques en faveur d'une hypertrophie ventriculaire gauche discrète, sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque.
- Il existe une hypertension modérée à 18.
- Mais surtout, ce malade présente :
  - un diabète
  - une mélanodermie ancienne
  - une hépatomégalie qui existe depuis au moins 5 ans, sans signes cliniques d'insuffisance hépatique, sans autre signe d'hypertension portale qu'un léger oedème des membres inférieurs.

Diagnostic posé :

Angor d'effort probablement d'origine coronarienne chez un malade qui présente par ailleurs : une mélanodermie, un diabète, et un gros foie, ces signes évoquant une cirrhose avec hémochromatose.

L'hospitalisation proposée en vue de pratiquer les examens complémentaires est refusée par le malade.

Nous revoyons Monsieur D... le 12 Mai 1961, c'est-à-dire 6 mois plus tard; une altération de plus en plus marquée de l'état général l'a décidé à se faire hospitaliser :

- il dit avoir perdu 10 kg depuis 4 mois.
- il se plaint surtout d'une asthénie marquée et progressivement croissante.

- Cependant l'appétit reste normal, et il n'existe toujours aucun trouble digestif.

- Les sensations d'oppression thoracique que le malade accusait à la consultation de Novembre se sont modifiées :

  Il s'agit maintenant de douleurs véritables a type de pincement, peu intenses, médio-thoraciques assez basses.

  Ces douleurs ne paraissent plus liées à l'effort, durent plus longtemps (plusieurs minutes), et surviennent parfois la nuit; elles sont sans rapport avec les repas.

Examen :

- L'aspect général est encore bon

- La pigmentation cutanée ne s'est pas modifiée, mais il existe maintenant un subictère des conjonctives encore discret.

- L'abdomen ne parait pas avoir augmenté de volume, sa paroi est souple, il n'existe pas de circulation collatérale, aucune masse anormale n'est perçue.
  A la percussion il parait exister une matité déclive en croissant, peu importante, et qui ne parait guère modifiée par la position du malade.

- Le foie a notablement augmenté de volume depuis le dernier examen, sa limite supérieure atteint le 5eme espace, son bord inférieur dépasse de 4 à 5 travers de doigt le rebord costal; il est dur, sa surface reste régulière, et il n'est pas douloureux.

- La rate est normale.

- Appareil cardio-vasculaire :

  Le coeur est toujours normal à l'auscultation, à l'exception du petit souffle systolique.

  La tension artérielle est à 15 - 8.

  On note actuellement un petit oedème malléolaire, mais il y a 15 jours est apparue une infiltration importante des membres inférieurs, qui a régressé depuis sans traitement.

- Il n'existe aucune adénopathie.

- Enfin on note quelques signes d'atteinte endocrinienne : il n'y a pas d'atrophie testiculaire, mais la pilosité pubienne est rare et du type féminin, et la pilosité axillaire est absente.

Examens complémentaires

- Sidérémie : 182 gammas/100 cc.

- Il n'a pas été pratiqué d'épreuve de saturation de la sidérophiline.

- Exploration hépatique :
  - Mac Lagan : 67° V
  - Hanger : +++
  - Kunkel : 88°
  - Réaction de Gross : +++
  - Cholestérol total : 3,76 g rapport E/T : 53 %
  - Electrophorèse des protides :
    - baisse de l'albumine à 31,3 %
    - élévation des gamma (35,8 %) et des béta-globulines (25,1 %).
  - Prothrombine : 46 %
  - Bilirubine totale (le 20 Mai) : 88 mg

- Urée sanguine : 0,28 g

- Etat du diabète :
  - Glycémie : 2,32 g (Nale. : 0,70 à 0,80 g/l)
  - Cétonurie : 0

- Exploration surrénalo-hypophysaire :
  - 17 cétostéroïdes : 2,7 mg/24H (4 mg après A.C.T.H.)
  - 17 OH corticoïdes . 3,8 mg/24H (18 mg après A.C.T.H.)

- Numération et formule sanguine :
  G.R. : 4.300.000
  G.B. : 4.600 (58 P.N. et 30 L.)

En résumé :

Ce malade qui présentait depuis plusieurs années un tableau de diabète bronzé est admis pour une altération récente et rapide de l'état général.

- Le volume du foie a notablement augmenté en 6 mois, mais sa surface reste régulière.
- Il existe depuis moins d'un mois une poussée oedèmateuse et un subictère.
- Par ailleurs, ce malade se plaint actuellement de douleurs médio-thoraciques basses, spontanées, dont l'étiologie coronarienne parait très incertaine.

Les examens biologiques mettent en évidence :

- Une élévation de la sidérémie à la limite supérieure des variations physiologiques (un nouvel examen pratiqué 15 jours plus tard donnera 208 gammas/100 cc.).
- Une perturbation nette des fonctions hépatiques.
- Une accentuation du diabète depuis 6 mois.
- Un déficit surrénalo-hypophysaire.

En raison du taux de prothrombine bas, on n'envisage pas de pratiquer une ponction-biopsie du foie.

Diagnostic posé : Hémochromatose avec poussée d'insuffisance hépatique probablement en rapport avec l'intoxication éthylique surajoutée.

L'évolution sera la suivante :

24 Mai

- La pigmentation cutanée vire peu à peu au jaune
- Il existe maintenant un oedème franc des membres inférieurs.
- Le diabète s'est progressivement accentué, l'équilibre (glycémie : 1,16 g - Glycosurie : 2 g) n'est maintenant obtenu qu'avec 60 unités quotidiennes d'Insuline-retard.
- L'état général reste peu altéré, il n'existe ni état nauséeux, ni diarrnée.
- Le traitement est le suivant :
    - Insuline
    - Extrait hépatique
    - Vitamine K
    - Corticoïdes

1er Juin

- Le malade se plaint de douleurs épigastriques à type de torsion, presque permanentes.
- L'abdomen a rapidement augmenté de volume, il existe maintenant une matité déclive mobile, dont la limite supérieure atteint l'ombilic.
- L'oedème infiltre maintenant la racine des cuisses.
- Il existe un ictère franc sous lequel on distingue à peine la pigmentation antérieure.
- La glycémie oscille entre 1,10 g et 2 g avec 60 unités d'insuline.
- Le traitement est modifié et comprend :
    - Arginine - Acide glutamique
    - Vitamine K

- Insuline
- Chlorothiazide
- Aldactone

3 Juin

- Le malade est somnolent
- Les douleurs épigastriques persistent, quelques vomissements surviennent, ramenant des filets de sang rouge.
- La glycémie est à 0,87 (1,26 g la veille), on arrête l'Insuline.
- L'ammoniémie est à 143 gammas.
- La prothrombine est à 58 %.

5 Juin

- Le malade entre dans un demi-coma, les vomissements se renouvellent, ramenant toujours des filets de sang.
- La glycémie qui était remontée à 1,70 g apres l'arrèt de l'Insuline baisse de nouveau progressivement.
- La mort survient le 7 Juin.

° Observation recueillie dans le service du Docteur PARIS - Hotel-Dieu de ROUEN.

II - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Autopsie N° A. 2778 - Professeur R. LAUMONIER

Etude macroscopique :

Autopsie pratiquée 5 heures après la mort. Vérification de la mort par artériotomie humérale.

Cadavre d'aspect assez plétnorique, surtout remarquable

par un ictère très intense. Mais on ne remarque pas sur cet ictère de pigmentation particulière. Il n'y a pas de lésions des plans superficiels en dehors de l'ictère.

Crâne : Méninges très congestionnées, avec écoulement hémorragique très abondant. Cerveau extérieurement normal. Pas de lésions vasculaires. Les sinus sont largement perméables. L'hypophyse est normale.

Thorax : Eviscération facile. Pas d'épanchement. Les voies respiratoires supérieures sont normales. Les poumons se montrent dans leur ensemble oedèmateux; ils contiennent, aussi bien dans les lobes supérieurs qu'inférieurs, de petits foyers hémorragiques lobulaires souvent confluents. Il est a noter que les ramifications de l'artère pulmonaire ne présentent aucune image de thrombose. En somme c'est un poumon oedèmateux et hémorragique.
Le coeur a un ventricule gauche hypertrophique, non dilaté. Il n'y a pas d'infarctus; la coronaire principale est transformée en un tube athéromateux et calcifié dont la lumière est réduite de moitié. Les gros vaisseaux de la base sont normaux. Corps thyroïde normal.
L'oesophage présente de nombreuses érosions de son extrémité inférieure; il n'y a pas de varices oesophagiennes.

Abdomen : Il y a environ 6 à 7 litres d'une ascite hémorragique. Le tube digestif est rempli de sang, celui-ci est assez fluide au niveau de l'estomac et du grêle, il est goudron dans le rectum.
Le foie, augmenté de volume, a l'aspect d'une cirrhose, mais celle-ci comporte deux particularités : d'une part, en de nombreux endroits, l'hyperplasie aboutit à la construction de lobules jaunâtres, mous, évoquant le diagnostic d'adéno-cancer

d'autre part, il existe une thrombose certainement organique dans le tronc Porte et au niveau de ses ramifications, surtout vers le lobe gauche. L'organicité est pleinement démontrée par une image typique d'infarctus nécrosant un territoire du lobe gauche gros comme un pamplemousse. Les veines sus-hépatiques sont intactes.

La vésicule, blanche, contient un calcul mobile. Le cystique est perméable.

Le pancréas apparait bosselé et assez dur. Fixation en bloc de tout le massif sus-méso-colique. La rate est de volume normal et de structure normale.

Appareil génito-urinaire normal. Surrénales normales.

En résumé : Adéno-cancer hépatique avec cirrhose. Ascite hémorragique. Thrombose portale avec infarctus hépatique.

Il n'y a pas, à l'étude macroscopique, de caractères évidents en faveur d'une Hémochromatose.

Etude microscopique :

Les très nombreuses coupes effectuées au niveau du foie montrent l'association de trois lésions :

- D'une part, de larges territoires sont découpés par une sclérose mutilante angainant de nombreux néo-canalicules de dédifférenciation. Les lobules correspondants sont très petits. Les hépatocytes, les cellules de Kupffer, et la trame fibreuse, contiennent de multiples dépôts pigmentaires donnant une réaction positive par la méthose de PERLS.
C'est donc l'image typique d'une Hémochromatose primitive.

- Mais il existe en même temps dans d'autres lobules une prolifération tumorale maligne. Celle-ci est faite d'éléments cubiques agencés en amas, et plus rarement, en tubes ou en

travées. Tantôt l'architecture lobulaire est complétement effacée, tantôt il persiste une superposition précise entre les lobules hépatiques et les foyers tumoraux.
Il s'agit donc d'un adeno-cancer développé sur une cirrhose pigmentaire, ce qui est assez exceptionnel.

- Enfin, la thrombose portale provoque dans tout le territoire correspondant une nécrose ischemique du tissu hépatique, d'ailleurs complètement néoplasique à cet endroit.

Les coupes effectuées au niveau des poumons montrent des images tout à fait remarquables de métastases dans les capillaires alvéolaires.
Ce sont des groupes de deux ou trois cellules, et plus rarement de micronodules non visibles à l'oeil nu.
C'est donc une carcinose pulmonaire secondaire a le tumeur hépatique.

L'examen des autres viscères montre, d'une part les signes évidents d'une hémochromatose diffuse, bien soulignée par les réactions histo-chimiques; l'infiltration pigmentaire est particulièrement abondante dans le pancréas très scléreux, dans le myocarde, dans le tube digestif (estomac), dans les surrénales.
D'autre part, il existe des micro-thromboses veineuses dans la sous-muqueuse gastrique et antro-pylorique; il en résulte des ulcérations aiguës prenant l'aspect d'escharres.

Enfin, aucun foyer néoplasique primitif ni secondaire n'a été décelé dans les différents autres parenchymes.

Conclusion : En somme, c'est une hémochromatose remarquable par le développement d'un adéno-cancer hépatique.

III - COMMENTAIRE

Discussion du diagnostic

1 - Nous avons pu poser le diagnostic d'Hémochromatose vraie en nous appuyant sur des arguments de trois ordres :

- Cliniques :

  Ce malade présentait une triade symptomatique complète : Mélanodermie - Hépatomégalie - Diabète; celui-ci, découvert le dernier, existait deux ans avant le début probable du cancer; les autres signes étaient beaucoup plus anciens.

- Biologiques :

  La sidérémie s'est montrée élevée à deux examens successifs; son chiffre, bien que modéré, dépassait cependant la limite supérieure des variations physiologiques admises (120 + ou - 60 gammas pour HEILMEYER, SCHAPIRA, et DREYFUS - cités par WARTER & WEILL (19).

- Anatomiques :

  A l'autopsie, il existait non pas une simple sidérose hépatique plus ou moins développée, mais une sclérose et une imprégnation ferrique polyviscérales.

2 - S'agissait-il ici d'une Hémochromatose primitive ou secondaire ?

- Certes il n'existe aucun argument en faveur d'une origine post-transfusionnelle ni parasitaire; de même nous avons vu que le tableau clinique de cirrhose bronzée était très antérieur au début du cancer.

- Mais il reste l'alcoolisme avoué :

Seule la mélanodermie était surement antérieure au début de la période d'intoxication, l'hépatomégalie n'a été découverte qu'il y a cinq ans.

Le bilan fonctionnel hépatique, pratiqué au cours de l'hospitalisation, était nettement perturbé, constatation classiquement rare dans l'hémochromatose primitive.

- Ces arguments en faveur d'une hémochromatose secondaire a une intoxication éthylique paraissent cependant pouvoir être facilement réfutés :

Le bilan hépatique n'a été pratiqué que 15 jours avant le décès, a une époque où le néoplasme très évolué pouvait à lui seul perturber les fonctions hépatiques.
Au cours d'un cancer primitif du foie, LEGER - DEBRAY & col. (11) ont pu pratiquer des épreuves hépatiques à 3 mois d'intervalle : les premières étaient normales, les secondes très perturbées.

Cet exemple montre bien la rapidité avec laquelle le cancer primitif est capable de provoquer une insuffisance hépatique, même sur un foie sain.

Lorsque nous avons vu notre malade en Novembre 1960, il existait bien quelques signes évoquant une imprégnation éthylique (crampes nocturnes, insomnies), mais il n'existait ni pituites, ni troubles dyspeptiques, ni diarrhée : cortège fonctionnel qui accompagne pratiquement toujours la cirrhose éthylique en phase de décompensation.

En fait, nous pensons que l'insuffisance hépatique terminale doit être mise sur le compte exclusif du cancer.

- Notons enfin qu'il existe une notion de mélanodermie familiale.

<u>Nous étions donc parvenus au diagnostic d'hémochromatose idiopathique, probablement familiale</u>.

Or nous avons pu examiner en détail le frère de notre malade à l'occasion d'une consultation. Voici brièvement son observation :

- Monsieur D... agé de 60 ans, chauffeur de chaudières, est adressé pour des douleurs thoraciques apparues il y a trois mois.

- Il s'agit d'un homme robuste, légèrement obèse, qui se plaint de douleurs sous-mammelonnaires gauches d'intensité moyenne, constrictives, ne paraissant pas déclanchées par l'effort, mais s'accompagnant d'une certaine angoisse et entrainant l'immobilité; ces douleurs surviennent irrégulièrement, quelquefois 3 fois par jour, elles durent en moyenne 7 à 8 minutes, et ne sont pas modifiées par la Trinitrine.

- Il n'existe pas d'antécédents pathologiques notables :
  - pas de dyspnée d'effort ni de decubitus
  - pas de troubles digestifs
  - pas d'asthénie ni d'amaigrissement
  - l'étaylisme est certain, mais modéré.

- On remarque une pigmentation évidente du visage, du cou, des membres supérieurs, et des pieds; il s'agit d'une teinte bronzée foncée, assez banale (d'autant que le malade est chauffeur), avec toutefois un reflet grisâtre au niveau du visage (dans l'ensemble, cette pigmentation est notablement différente de celle du malade décédé dans le service).
La muqueuse buccale est indemne, les organes génitaux sont très pigmentés, mais les mammelons ne le sont pas.

- Le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal, il est de consistance normale, non douloureux, sa surface est régulière, il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire; la rate n'est pas palpable.

- Il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite, ni oedèmes.

- Les testicules sont normaux, il en est de même pour la barbe et la pilosité axillaire, par contre la pilosité pubienne est du type féminin.

- Le coeur est régulier, sa seule anomalie relevée a l'auscultation consiste en un dédoublement du premier bruit; son aspect radiologique est normal; l'électrocardiogramme montre un bloc de branche droite incomplet.
La tension artérielle est à 15 - 10 après repos.

Nous avons pratiqué les examens complémentaires suivants :

- Sidérémie : 126 gammas
- Taux de saturation de la sidéropniline : 0,30
- Bilan népatique :
  - Taux de prothrombine : 100 %
  - Tests hépatiques strictement normaux
  - Cholestérol total : 3,68 g rapport E/T : 0,70
- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a donné les résultats suivants :
  - Glycémie initiale : 1,10 g
  - Flèche d'hyperglycémie : 1,90 g
  - Retour au chiffre initial au bout de 3 heures

  (Avec la méthode utilisée, le chiffre normal de la glycémie se situe entre 0,70 et 0,80 g/L)

<u>En conclusion</u> : malgré le tableau clinique qui paraissait évocateur, <u>il ne s'agit pas ici d'Hémochromatose</u>, les différentes épreuves biologiques étant normales; seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est en faveur d'un état prédiabétique.

= Dans le cas du malade décédé dans le service, nous ne pouvons donc pas retenir l'hypothèse familiale, et nous dirons seulement qu'il s'agissait d'une <u>Hémochromatose idiopathique</u>.

Etude séméiologique

= Chez ce malade qui présentait depuis de nombreuses années une Hémochromatose idiopathique, l'évolution lente, silencieuse de la maladie a été brusquement troublée par des symptômes de deux ordres :

1 - Des douleurs

Au début il s'agissait plutôt d'une sensation d'oppression thoracique qui a pu faire porter le diagnostic d'angor; à ce sujet trois explications sont possibles :

- Ces manifestations étaient bien d'origine coronarienne, l'absence de signes électriques d'ischémie ne suffit pas à éliminer cette hypothèse, et on trouve effectivement à l'autopsie des lésions importantes de coronarite (sans signes de retentissement myocardique toutefois).

- Il s'agissait d'une irradiation thoracique de ces crises douloureuses abdominales qui sont notées par de nombreux auteurs, dont DARNIS (4), au cours de l'hémochromatose non compliquée.

- Enfin, ces troubles étaient peut-être la première manifestation du cancer; GALLUS cité par MONGES & JULIEN (14) considère que les douleurs du cancer primitif du foie ont comme caractères fondamentaux leur allure paroxystique, et leur déclanchement par l'effort ou le mouvement.

Il est difficile de faire un choix parmi ces trois explications, cependant l'apparition de ces troubles angineux à une époque où l'on peut raisonnablement faire remonter le début du cancer n'est probablement pas une pure coïncidence.

Plus tard sont apparues de véritables douleurs, toujours paroxystiques, mais devenant plus fréquentes, et survenant indépendamment de tout effort.

2 - Une altération de l'état général

C'est elle qui a le plus impressionné le malade, puisqu'elle l'a décidé a se faire hospitaliser; elle constitue un signe assez précoce, étant remarquée dès Janvier 1961, soit cinq mois avant le décès.

- L'amaigrissement a été notable, mais n'a pas eu l'importance que donnent habituellement les processus néoplasiques; peut-être a-t-il été masqué en partie par l'obésité antérieure du malade; il faut noter que, jusqu'à la phase terminale, l'appétit était conservé.

- L'asthénie surtout a été importante, obligeant à l'interruption de toute activité professionnelle.
Elle est classiquement considérée comme un symptôme de l'Hémochromatose; mais dans notre cas, elle parait plutôt, par son apparition récente et son caractère progressivement croissant, liée à l'évolution du processus malin.
Nous avons été frappés par le contraste qui existait entre son intensité, et l'aspect général rassurant.

= En présence de ces troubles ressentis par le malade, qu'apportait l'examen ?

Presque tous les signes physiques ont été tardifs ou semi-tardifs :

- L'augmentation du volume du foie a été très importante et rapide, mais aucune irrégularité de surface n'a permis d'évoquer précocément un cancer. Cependant cette hépatomégalie rapidement croissante contrastait avec l'absence de circulation collatérale et la discrétion des oedèmes.

- Les signes d'insuffisance hépatique ne sont apparus que très tardivement, la perturbation des épreuves fonctionnelles et la baisse du taux de prothrombine n'ont pu être comparées

à un bilan antérieur, mais l'ictère n'apparait qu'un mois avant le décès.
C'est en somme le tableau d'une cirrhose banale en poussée de décompensation, celle-ci étant seulement remarquable par son intensité et son évolution d'un seul tenant vers le coma malgré tout traitement, alors qu'il s'agit d'une premiere poussée.

- Enfin, quelques jours avant le décès, apparaissent des signes d'hypertension portale : ascite importante, augmentation considérable des oedèmes, hémorragies digestives.
Or à l'autopsie, on découvre une thrombose récente du tronc Porte avec infarctus hépatique.
LEGER - DEBRAY Ch. & col. ont récemment insisté sur la grande fréquence de la thrombose portale au cours du cancer primitif du foie, et sur son intérêt diagnostic (par spléno-portographie); dans le cas de notre malade, nous retrouvons effectivement cette thrombose portale, mais celle-ci constitue un signe extrèmement tardif.

- Quant au diabète, jusque là bien supporté, il a vers la date d'apparition de l'ictère, exigé des doses croissantes d'Insuline; l'équilibre obtenu était d'ailleurs très précaire. Enfin, cinq jours avant le décès, apparait une rapide amélioration du diabète, celle-ci étant vraisemblablement en rapport avec les progrès de l'insuffisance hépatique.

= En résumé, dans le cas de notre malade :

- Le premier signe de transformation cancéreuse (signe d'alarme) a constité en l'apparition brusque de douleurs thoraciques paroxystiques bien difficiles à rapporter à une cause hépatique.

- Un peu plus tard est apparu un amaigrissement modéré, et surtout une asthénie marquée et progressivement croissante.

- Plus tardivement, l'augmentation globale, importante, et rapide du volume du foie aurait pu constituer un signe très évocateur.

L'apparition d'un ictère et l'altération des épreuves hépatiques ont été des signes tardifs qui ne sont d'ailleurs nullement spécifiques. Toutefois, malgré la notion d'intoxication éthylique, la tendance de ces signes d'insuffisance hépatique à évoluer vers l'aggravation progressive alors qu'il s'agit d'une première poussée, l'absence de signes d'accompagnement apportant une note éthylique (en particulier de troubles digestifs), auraient du faire évoquer un cancer primitif plutôt qu'une cirrhose en poussée évolutive.

- Les signes de thrombose portale étaient nets, mais très tardifs.

- Enfin, en ce qui concerne le diabète, nous avons noté non pas une amélioration, mais une aggravation rapide, sans tendance à l'acidose d'ailleurs (remarquons que cette aggravation est survenue avant tout traitement par les corticoïdes).

Particularités anatomo-pathologiques

Dans la plupart des observations (WARREN & DRAKE - 18), l'aspect macroscopique du foie fournit de sérieuses présomptions en faveur de la cirrhose pigmentaire. Ce n'était pas le cas dans notre observation, l'aspect était seulement celui d'une cirrhose hypertrophique banale avec adéno-cancer. L'étude histologique a été nécessaire pour préciser le diagnostic; elle retrouve d'ailleurs l'aspect typique de l'Hémochromatose : sclérose et imprégnation ferrique importante des hépatocytes, des cellules de Kupffer, et de la trame fibreuse.

Des lésions hémochromatosiques polyviscérales ont été mises en évidence.

Les phénomènes de nécrose intra-tumorale prennent ici un aspect massif, probablement par ce que la thrombose intéresse le tronc Porte et non pas seulement ses ramifications.

Enfin, de multiples micro-métastases pulmonaires ont été mises en évidence, elles échappaient aussi bien à la clinique qu'à l'étude macroscopique, ce qui peut expliquer que leur existence soit assez rarement signalée.

Nous rapprocherons cette observation de celles, publiées en France, dans lesquelles l'Hémochromatose avait été reconnue à ses manifestations cliniques, et à ses critères biologiques, le cancer primitif du foie n'étant apparu que plusieurs années après, et l'étude anatomo-pathologique ayant confirmé l'association de ces deux maladies.

Il ne nous est pas possible de faire ici une étude statistique qui ne se concevrait qu'en présence d'un bien plus grand nombre de cas.

Nous nous limiterons donc à dresser une observation-type à partir des quelques cas dont nous disposons, et dont nous grouperons les éléments dans un tableau comparatif. Notre étude portera sur :

- Les antécédents généraux
- Les signes ayant permis le diagnostic d'Hémochromatose pendant la vie.
- Le signe d'alarme ayant pu faire envisager l'apparition d'un cancer.
- Le tableau a l'admission.
- Les modalités évolutives
- Le délai entre le signe d'alarme et le décès
- Les constatations anatomo-pathologiques.

AUTEURS	CACHIN - PERGOLA & VERON (3)	DESENS de LAVIGERIE IV (5)
Antécédents	Alcoolisme E.G. exellent Absence de troubles digestifs Absence de douleurs	Bon état général Légère asthénie Pas de troubles digestif Dyspnée d'effort modérée Algies précordiales
Signes cliniques de l'Hémochromatose	Pigmentation depuis plus de 20 ans Hépatomégalie depuis 15 ans Sidérémie élevée (180) S. endocrinien très net Enquête familiale positive	Pigmentation ancienne (? Hépatomégalie découverte il y a 6 ans Sidérémie très élevée (3 (Biopsie cutanée +) Enquête familiale positi
Signe d'alarme	Asthénie d'apparition récente, progressivement croissante	Effondrement rapide de l'état général
Tableau à l'admission	Gros foie avec bosselure, sans circulation collatérale ni ascite, léger oedème malléolaire. Epreuves hépatiques subnormales Glycémie normale	Très importante augmentation du volume du foie e 2 mois, sans aucune irrégularité de surface. Ni circulation collatéra ni oedèmes Epreuves hépatiques peu modifiées Glycémie 1,20 g Syndrôme endocrinien trè marqué
Evolution	Amaigrissement notable Douleurs sous-costales D. Insuffisance hépatique minime minime Ascite hémorragique Décès par cachexie	Apparition rapide d'un ictère Ascite Décès dans un tableau de coma hépatique
Délai	7 mois	2 mois

SCHMIERER (17)	OBSERVATION PERSONNELLE
Alcoolisme modéré HTA à 20, bien supportée Tendance ecchymotique Tests hépatiques légèrement perturbés.	Alcoolisme Légère dyspnée d'effort. HTA à 18 Etat général excellent Pas de troubles digestifs Pas de douleurs
Pigmentation depuis 20 ans Hépatomégalie depuis 15 ans Sidérémie élevée (180) Enquête familiale négative	Pigmentation depuis l'adolescence Hépatomégalie depuis 5 ans Diabète depuis 2 ans Sidérémie élevée (208) Enquête familiale négative
Altération rapide de l'état général Douleurs sous-costales droites	Douleurs thoraciques paroxystiques Asthénie récente et croissante Amaigrissement modéré
Augmentation récente du volume du foie avec voussure Ni ascite, ni circulation collatérale Tests hépatiques légèrement perturbés Glycémie normale Pas de troubles digestifs	Augmentation rapide du volume du foie sans irrégularité de surface Ni circulation collatérale, ni ascite; oedème modéré des membres inférieurs Syndrôme endocrinien Aggravation du diabète Aucun trouble digestif Subictère
Amaigrissement Apparition d'une ascite hémorragique Tests hépatiques un peu plus perturbés Accès fébriles et cachexie	Aspect général conservé Ictère Apparition d'une ascite hémorragique Tests hépatiques fortement perturbés - Hémorragies digestives Coma hépatique
3 mois	5 à 8 mois

AUTEURS	CACHIN - PERGOLA & VERON	DESENS de LAVIGERIE
Etude macroscopique	Ascite hémorragique Très gros foie avec saillie globuleuse plus claire à la coupe	Ascite banale moyenne Très gros foie clouté avec des granulations jaunâtres en surface
Répartition des lésions	Tumeur massive	Forme nodulaire
Sclérose	Mal systématisée, dense	En larges bandes à topographie périportale
Etat des lobules non néoplasiques	Nombreux nodules de régénération	Aucun signe de régénération Pas d'altération cellulaire Nombreux néo-canalicules
Répartition du pigment	Trame fibreuse +++ Cellules de Kupffer ++ Hépatocytes ++	Cellules de Kupffer +++ Trame fibreuse ++ Hépatocytes +
Altérations vasculaires	Vaisseaux Portes atteints d'endo-vascularite	Nécrose intra-tumorale Nombreuses expansions tumorales intra-vasculaires
Type du cancer	Hépatome hépato-cellulaire	Epithelioma anaplasique, Qf. agencement trabéculaire
Métastases	Absence	Absence
Lésions d'Hémochromatose au niveau d'autres viscères	Pancréas ++ Surrénales + Myocarde + Rate normale	Pancréas ++ Surrénales + Myocarde + Rate + ou -

SOLLIER	OBSERVATION PRÉSENTÉE
Ascite hémorragique Gros foie	Ascite hémorragique abondante Gros foie clouté
Adéno-cancer	Adéno-cancer
Sclérose mutilante, mal systématisée	Sclérose mutilante
Nodules de régénération	Nombreux néo-canalicules de dédifférenciation
Trame fibreuse +++ Hépatocytes +	Surcharge ferrique importante de tous les éléments (fibrose, cellules de Kupffer, et hépatocytes).
Vaisseaux Portes atteints d'endo-vascularite	Thrombose du tronc Porte Infarctus hépatique massif
Hépatome hépato-cellulaire	Epithelioma le plus souvent anaplasique, parfois à topographie trabéculaire ou canaliculaire
Absence	Micro-métastases pulmonaires
Pancréas ++ Surrénales + Myocarde + Reins + ou -	Pancréas ++ Myocarde ++ Surrénales + Estomac ++

En comparant les éléments groupés dans ces tableaux, il est possible de faire les constatations suivantes :

= D'un point de vue clinique, ces quatre observations sont presque exactement superposables par leurs traits essentiels; l'histoire de la maladie se déroule en trois phases :

1 - Phase d'Hémochromatose non compliquée :

- Il s'agit d'un homme modérément éthylique

- On retrouve toujours une mélanodermie connue depuis plus de 20 ans, stable, et une hépatomégalie découverte il y a au moins 5 ans.

- Il existe toujours des signes d'atteinte endocrinienne, le plus souvent marqués.

- Par contre le diabète apparait comme un signe très inconstant puisque nous ne le retrouvons qu'une fois.

- La sidérémie est toujours élevée (deux fois à la limite supérieure du taux physiologique, deux foie nettement au dessus).

- L'enquête familiale n'est positive que dans la moitié des cas.

- L'état général de ces malades reste très longtemps normal, il n'existe pas de signes d'insuffisance hépatique, ni de troubles digestifs; par contre, nous trouvons deux fois des signes mineurs d'atteinte cardio-vasculaire (dyspnée d'effort légère, et hypertension modérée).

2 - Phase de transformation :

Elle commence lorsqu'apparait le signe d'alarme.

- Dans les cas étudiés, le premier trouble qui attire l'attention du malade est toujours une altération rapide et

récente de l'état général, l'asthénie prédominant tandis que l'amaigrissement reste longtemps discret.

- Dans la moitié des cas, cette altération de l'état général a été précédée ou accompagnée de phénomènes douloureux, mais ceux-ci étaient peu marqués ou trompeurs.

- Dans une seule observation, le diagnostic de cancer du foie a pu être évoqué dès le début de cette période grâce à la découverte d'une bosselure hépatique.
Dans les autres cas, l'augmentation globale du volume du foie, encore inappréciable, n'a pas permis d'orienter le diagnostic, d'autant qu'il n'existe pas encore de signes d'atteinte des fonctions hépatiques à ce stade.

- La durée de cette période parait être, en moyenne, de quatre mois.

3 - Phase de cancer hépatique :

- Elle est toujours courte, durant de trois à six semaines.

- Dans la moitié des cas, elle s'annonce par une progression accélérée de l'amaigrissement qui conduit rapidement à la cachexie, tandis que les épreuves hépatiques demeurent presque normales.

- Dans l'autre moitié, cette phase débute par l'apparition d'un ictère, l'évolution se faisant rapidement vers le coma hépatique.

- Enfin, dans tous les cas, le décès est précédé de quelques jours par l'apparition rapide d'une ascite abondante, celle-ci est hémorragique 3 fois sur 4.

= Au point de vue anatomo-pathologique, les principaux aspects ne présentent pas non plus d'importantes variations d'un cas à l'autre :

- Le foie est toujours augmenté de volume, parfois de façon très importante. Son aspect macroscopique est variable, tantôt (au maximum) le cancer est évident et la surcharge ferrique prévisible, tantôt (au minimum) il a l'aspect d'une cirrhose banale avec seulement quelques ilôts jaunâtres qui évoquent le cancer.

- La forme topographique du cancer est le plus souvent diffuse; au point de vue histologique, on observe l'aspect de l'hépatome hépato-cellulaire dans la moitié des cas, dans l'autre moitié on n'observe qu'une ébauche de différenciation, soit dans le sens hépatome, soit dans le sens cholangiome, suivant les régions.

- Le tissu hépatique non tumoral, réduit dans son étendue, montre peu d'altérations cellulaires; on observe soit une prépondérance des images de différenciation, soit une prépondérance des images de régénération, suivant les cas; la première éventualité correspondant, sur le plan clinique, aux formes avec insuffisance hépatique marquée, la seconde aux formes dans lesquelles les fonctions hépatiques restent peu perturbées.

- La sclérose, toujours importante, apparait sous forme de bandes épaisses sans systématisation le plus souvent.

- Il existe toujours une atteinte néoplasique des vaisseaux Portes, soit au niveau des branches, soit au niveau du tronc. Les phénomènes de nécrose intra-tumorale sont constants.

- La surcharge ferrique du foie porte surtout sur les éléments mésenchymateux, les hépatocytes paraissent nettement moins atteints.

- Enfin, il existe toujours des lésions d'Hémochromatose polyviscérales; le pancréas, en particulier, est constamment

atteint, et son aspect est assez voisin de celui du foie; la rate est peu ou pas touchée; les lésions du myocarde et des surrénales sont constantes; l'atteinte de la région fundique est signalée dans la moitié des cas.

Dans les observations de cette série (que nous appellerons série I), il s'agissait donc de malades présentant depuis de nombreuses années un tableau clinique de cirrhose bronzée; le diagnostic d'Hémochromatose a été chaque fois posé sur les données de la biologie.

L'affection paraissait très bien supportée, ce qui correspond aux notions classiques.

La symptomatologie propre au cancer primitif du foie ne s'observe que tardivement, et apparait effectivement comme une complication du tableau antérieur : l'hépatomégalie, jusqu'alors stable, augmente brusquement; l'état général s'altère; l'insuffisance hépatique, minime ou absente, apparait.

En outre, l'étude anatomo-pathologique découvre toujours des lésions polyviscérales telles qu'on les observe dans l'Hémochromatose-maladie.

Dans les cas de cette série, on peut donc bien parler de cancer primitif survenant sur une lésion hémochromatosique du foie.

S'opposant à des quatre cas, les autres observations que l'on trouve dans la littérature française n'établissent pas formellement la préséance de l'Hémochromatose sur le cancer.

Nous exposerons en détail l'une de ces observations qui nous a paru la plus démonstrative; puis nous résumerons les autres cas dans un tableau comparatif comme nous l'avons fait pour la série précédente.

Observation I de GUICHARD & TOMASSI (7)

= Histoire clinique :

Il s'agit d'un homme de 44 ans, employé de soieries, admis pour diarrhée et fièvre à 39° depuis 10 jours.

Il se plaint depuis 1 an d'amaigrissement, d'asthénie, et de douleurs de l'hypochondre droit; il n'y a pas d'antécédents pathologiques plus lointains; l'intoxication éthylique est certaine, mais modérée.

A l'examen, on est en présence d'un malade au faciès couperosé, on remarque un léger subictère conjonctival, et une pigmentation brunâtre du visage, des mains, et des jambes; la date d'apparition de cette pigmentation n'est pas précisée. La température est à 38°5.

Le foie déborde de 3 travers de doigt, il est dur, lisse, douloureux à la palpation; il n'existe ni circulation collatérale, ni ascite, ni oedèmes. La rate est de volume normal.

La glycémie est à 0,73 g, la flèche d'hyperglycémie provoquée s'élève à 1,17 g.

Les 17-cétostéroïdes sont à 2,4 mg/24 H.

La sidérémie ne parait pas avoir été dosée.

Les jours suivants, la pigmentation s'accentue et prend une teinte nettement bronzée; il apparait une ascite sanglante. Une hémorragie intestinale foudroyante entraine la mort 12 jours après l'admission.

Les résultats de l'enquête familiale ne sont pas précisés.

= Etude anatomo-pathologique

1° - Etude macroscopique (Professeur J.F. MARTIN)

" L'autopsie montre une discrète ascite hémorragique; la rate est petite et normale; hémorragie intestinale diffuse; poumons, coeur, aorte, reins, surrénales sont normaux. Le foie est énorme, lourd, très hypertrophié à 3 kg. 850, dur et clouté. Le lobe gauche est dur et fibreux, mais le lobe droit est plus gros, plus roux, plus granuleux, et présente des noyaux jaune d'or, mal limités, suspects : on les prélève ".

2° - Etude microscopique (MM. GUICHARD & TOMASSI)

Trois fragments ont été examinés : l'un prélevé sur un noyau jaunâtre du lobe droit, les deux autres sur le lobe gauche scléreux. Les préparations furent colorées à l'hémalun-phloxine-safran, au trichrome de P. Masson, aux réactifs de Perls et de la mélanine.

- Architecture topographique :

Le fragment de lobe droit est le siège d'un adénocancer avec cirrhose à disposition lobulée. Les lobules néoplasiques présentent fréquemment en leur centre un aspect dégénératif et nécrotique; il ne reste que quelques ilôts de parenchyme hépatique.

Dans le premier fragment du lobe gauche prédomine une sclérose massive et dense au sein de laquelle on aperçoit quelques ilôts néoplasiques. Les éléments hépatiques normaux sont exceptionnels.

Dans le deuxième fragment, on observe un aspect de cirrhose annulaire mixte : d'épaisses bandes conjonctives entourent des lobules, soit hépatiques, soit partiellement néoplasiques, avec ou sans nécrose centrale.

- Structure histologique :

Les lobules hépatiques sont de plusieurs ordres : cirrhotiques, néoplasiques, et nécrotiques.

Les lobules cirrhotiques ont l'aspect habituel des lobules de la cirrhose annulaire du foie, sans stéatose ni altérations cellulaires notables. On ne rencontre aucun aspect adénomateux.

Les lobules cancéreux sont de plusieurs ordres :
- Totalement cancéreux, abondants dans le lobe droit, réalisant l'aspect de l'hépatome malin trabéculaire; en certains points du lobe droit, on rencontre l'aspect du cholangiome malin.
- Partiellement néoplasiques : il s'agit de lobules cirrhotiques qui présentent en un point de leur périphérie ou en leur centre, une desorganisation et une basophilie des travées.

Les lobules nécrotiques siègent habituellement au sein des lobules cancéreux. Tantôt la disposition des travées est

conservée, tantôt il s'agit d'une nécrose massive ayant effacé toute structure histologique.

Le stroma fibreux prend autour des lobules cirrhotiques l'aspect habituel du stroma de la cirrhose annulaire avec de nombreux néo-canalicules, et une discrète infiltration inflammatoire.
Autour des lobules cancéreux, on y observe fréquemment une colonisation secondaire de cellules néoplasiques prenant parfois un aspect cholangiomateux.

L'hémosidérine apparait surtout abondante dans les cellules hépatiques des lobules cirrhotiques, dans le stroma fibreux, et dans les zônes de nécrose dégénérative, elle est constamment absente des zônes néoplasiques non nécrosées.

Sa topographie est précisée au fort grossissement :
- Très abondante dans la quasi totalité des cellules hépatiques.
- Beaucoup plus rare dans les lobules cancéreux.
- Quant aux lobules partiellement cancéreux, ils ne sont infiltrés que dans leur portion non néoplasique.
- Dans les lobules nécrotiques, l'hémosidérine n'est abondante que dans la zône centrale de nécrose massive, elle n'est présente qu'en faible quantité dans la zône périphérique de nécrose partielle.

" En somme existaient :

- D'une part une cirrhose annulaire pigmentaire du foie.

- Et d'autre part un adéno-cancer du type hépatome et cholangiome malins avec de nombreuses nécroses.

L'hémosidérine est toujours absente des cellules néoplasiques, mais se retrouve dans les zônes dégénératives et nécrotiques des lobules cancéreux ".

AUTEURS	RAUBER (16)	GUICHARD & TOMASSI I (7)
Antécédents	Alcoolisme probable Douleurs anciennes de l'hypochondre droit	Alcoolisme Asthénie, amaigrissement, douleurs de l'hypochondre droit depuis 1 an
Signes cliniques de l'Hémochromatose	Aucun signe Sidérémie non pratiquée	Pigmentation brunâtre de la face et des mains, remarquée pour la première fois le jour de l'admission Sidérémie non pratiquée
Signe d'alarme	Voussure de l'hypochondre droit. Troubles dyspeptiques depuis 2 mois	Fièvre à 39° Diarrhée depuis 10 jours
Tableau à l'admission	Varicosités des pommettes E.G. médiocre Hépatomégalie Oedème modéré des M.I. Tests hépatiques peu perturbés Glycémie 0,83	Faciès couperosé Subictère des conjonctives Hépatomégalie sans circulation collatérale, ni ascite, ni oedèmes. Résultats des tests hépatiques non précisés Glycémie 0,73 - 17 céto 2,4
Evolution	Ascite 15 jours après Anorexie absolue Amaigrissement rapide Décès par cachexie	Ascite hémorragique quelques jours après Accentuation rapide de la pigmentation qui devient bronzée (à ce moment la bilirubinémie est à 400 mg). Décès par hémorragie intestinale
Délai	3 mois et demi	22 jours

Il s'agit d'une femme

GUICHARD & TOMASSI II	DESENS de LAVIGERIE I
Alcoolisme important Troubles digestifs, cauchemars, épistaxis, hématémèses, dans les années précédentes. Amaigrissement depuis 1 an.	Alcoolisme moyen Pas d'antécédents notables
(Epidermite des mains et du visage depuis des années) Sidérémie non pratiquée	Aucun signe Sidérémie non pratiquée
Admis pour ascite et dérobements des jambes.	Admis pour perte de conscience brutale précédée d'une douleur épigastrique violente simulant un infarctus du myocarde.
Varicosités des pommettes Hépatomégalie avec ascite et circulation collatérale Epreuves hépatiques non pratiquées Absence de glycosurie	Subictère Foie débordant de 3 travers de doigt, régulier Ascite de moyenne abondance, circulation collatérale et oedèmes Prothrombine à 50 %
Cachexie	Hémopéritoine apparu 7 jours après Décès par cachexie
Environ 3 semaines	8 jours

AUTEUR	GRENIER & ISIDOR (6)
Antécédents	Kyste hydatique du foie en 1919 Poussées rhumatismales depuis 1941 Splénomégalie découverte en 1947 Ulcère duodénal traité en 1951 Depuis 1 an, réapparition de douleurs épigastriques tardives, appétit conservé
S. cliniques évoquant une Hémochromatose	Aucun signe évocateur Cirrhose avec surcharge ferrique reconnue à la ponction-biopsie. Sidérémie limite (150)
S. d'alarme	Admis pour asthénie progressive et amaigrissement modéré depuis 1 an. Hippocratisme digital depuis 2 mois.
Tableau à l'admission	Subictère Selles molles et décolorées Tendance ecchymotique Hépatomégalie modérée, régulière Rate débordant de 2 travers de doigt Tests hépatiques fortement perturbés Glycémie 0,94 Râles bronchiques à la base gauche
Evolution	Progression rapide de l'amaigrissement Décès par collapsus
Délai	4 mois

AUTEURS	RAUBER	GUICHARD & TOMASSI I
Etude macroscopique	Ascite sanglante de moyenne abondance Foie pesant 2,100 kg, avec masse tumorale dans le lobe droit.	Ascite hémorragique discrète Hémorragie intestinale diffuse Foie pesant 3,850 kg, régulier
Répartition des lésions	Forme nodulaire	Adéno-cancer
Type de Sclérose	Cirrhose annulaire	Périlobulaire dans l'ensemble
Etat du parenchyme non-néoplasique	Très réduit	Sans stéatose ni altérations cellulaires Aucun signe de régénération
Répartition du pigment	Hépatocytes ++ C. de Kupffer + ou -	Hépatocytes ++ Stroma fibreux ++ Zônes de nécrose ++
Altérations vasculaires	Thrombose de certaines branches Portes Nécrose hémorragique centro-tumorale	Nécrose centro-lobulaire diffuse dans les territoires néoplasiques
Type du cancer		Hépatome hépato-cellulaire dans l'ensemble; plus rarement aspects rappelant un cholangiome.
Métastases	Absence	Absence
Lésions d'hémochromatose au niveau d'autres organes	Très légère infiltration ferrique du rein Autres organes non examinés	Infiltration ferrique limitée au foie.

GUICHARD & TOMASSI II	DESENS DE LAVIGERIE I
Ascite séro-fibrineuse abondante Gros foie présentant un aspect mixte de cirrhose de Laennec et de cancer.	Hémopéritoine Très gros foie avec des nodules jaunâtres en surface, nombreux. l'un d'eux s'est rompu, il est recouvert d'un caillot sanguin
Adéno-cancer	Forme nodulaire
	Sclérose annulaire en grosses travées assez inflammatoires
Ni stéatose, ni images de régénération	Nombreux néo-canalicules de dédifférenciation
Imprégnation ferrique de tous les éléments non néoplasiques	Hépatocytes ++ Sclérose +++ (Amas de pigments biliaires)
Nécrose centro-lobulaire fréquente dans les lobules néoplasiques	Nombreux foyers d'infarctus hémorragique intra-tumoraux Lacunes vasculaires dans le mésenchyme tumoral
Hépatome hépato-cellulaire	Epithelioma à disposition trabéculaire ou alvéolaire
Absence	Absence
Non signalées	Surcharge ferrique de la zône glomérulée des surrénales; mélange de lésions d'atrophie et d'hypertrophie corticale. Autres organes normaux

AUTEURS	GRENIER & ISIDOR
Etude macroscopique	Très gros foie
Répartition des lésions	Adéno-cancer
Type de sclérose	Cirrhose annulaire
Etat du parenchyme non néoplasique	Tendance adénomateuse nette
Répartition du pigment	Infiltration ferrique très importante de tous les éléments non néoplasiques
Altérations vasculaires	Non signalées
Type du cancer	Hépatome hépato-cellulaire
Métastases	Très nombreuses petites métastases pulmonaires de découverte histologique
Lésions d'Hémochromatose des autres organes	Fibrose et infiltration ferrique importante du pancréas, elles respectent les ilôts de Langerhans. Infiltration ferrique marquée des autres organes, particulièrement du myocarde, des surrénales, de la thyroïde, et des reins. Les téguments sont partiellement infiltrés d'hémosidérine.

L'étude de ces cas qui sont des découvertes d'autopsie nous conduit à faire les constatations suivantes :

= Au point de vue clinique

1° - Ces malades sont presque toujours des éthyliques.

2° - Rien dans leurs antécédents ne rappelle le tableau de la cirrhose bronzée :

- La mélanodermie n'est jamais retrouvée, sauf dans un seul cas où il existait à l'admission une pigmentation cutanée dont l'ancienneté n'est pas établie, et qui augmente en quelques jours; on peut penser qu'il s'agissait d'un ictère de teinte un peu spéciale.
- On ne retrouve jamais la notion d'une hépatomégalie ancienne.
- Aucun diabète n'a été signalé
- L'existence d'antécédents familiaux ou d'une étiologie vraisemblable n'est retrouvée qu'une seule fois : origine parasitaire possible dans le cas rapporté par GRENIER & ISIDOR (6).
- La sidérémie qui n'a été mesurée que dans un seul cas montre un chiffre assez élevé, mais encore compris dans les limites physiologiques (150 gammas/100 cc.).
- Par contre, on retrouve assez souvent des troubles digestifs déjà anciens, parfois majeurs (hématémèses), le plus souvent mineurs (phénomènes dyspeptiques, douleurs de l'hypochondre droit).

3° - L'allure clinique d'ensemble est celle d'une maladie aiguë ou subaiguë évoluant vers la mort en quelques semaines :

- Le motif de la consultation est toujours un trouble récent apparu en quelques jours :

- Deux fois un trouble évoquant un cancer.
- Deux fois un trouble pseudo-cirrhotique.
- Une fois un trouble paroxystique à type d'urgence abdominale.

- Sauf dans un cas, il existe dès le premier examen un ou plusieurs signes évoquant une atteinte hépatique grave : ictère, ascite, circulation collatérale, épreuves hépatiques très perturbées, suivant les cas.
- L'évolution se fait vers l'aggravation continue en une à six semaines, la mort survenant deux fois par cachexie, deux fois par insuffisance hépatique, une fois par collapsus.

En somme, c'est l'histoire d'un homme (exceptionnellement une femme) de la cinquantaine, alcoolique, sans antécédents remarquables, qui présente rapidement

- Soit un tableau de cancer du foie évident.
- Soit, plus souvent, une poussée d'insuffisance hépatique sévère.
- Soit, enfin, un syndrôme abdominal aigu.

L'évolution se fait rapidement, et d'un seul tenant, vers la mort par cachexie ou insuffisance hépatique.

Dans ces cas, toute l'histoire de la maladie se résume donc à la description clinique classique du cancer primitif du foie.

= L'étude anatomo-pathologique fait apparaitre les caractères suivants :

- Il existe toujours une ascite, hémorragique dans quatre cas sur cinq.

- Le foie est toujours augmenté de volume, sa teinte rousse évoque souvent la cirrhose pigmentaire.

- Le cancer revêt soit la forme de l'adéno-cancer, soit la forme nodulaire.
Histologiquement il s'agit toujours d'un hépatome hépato-cellulaire, la différenciation présentant parfois un aspect ambigu.

- Le parenchyme non néoplasique est toujours très réduit, il n'existe pas d'altérations cellulaires importantes, les signes d'involution et les signes de régénération s'observent en proportion variable.

- La surcharge ferrique affecte tous les éléments non néoplasiques de façon à peu près égale; les régions néoplasiques sont atteintes dans leurs portions nécrosées; il a été noté une fois une relation nette entre l'importance de cette infiltration et l'intensité des phénomènes de nécrose (Observation I de GUICHARD & TOMASSI).

- L'atteinte des vaisseaux Portes est constante, on note dans tous les cas des lésions de nécrose, souvent hémorragique; ces lésions sont le plus souvent diffuses.

- Sauf dans un cas, il n'a pas été mis en évidence de lésions d'Hémochromatose en dehors du foie.

Dans cette série d'observations (que nous appellerons série II), il s'agit donc de malades sans antécédents particuliers qui présentaient exclusivement un tableau clinique de cancer primitif du foie.

L'autopsie a découvert l'association d'un adéno-cancer et d'une cirrhose pigmentaire. La surcharge ferrique parait

limitée au foie dans quatre cas sur cinq.

Le cancer n'apparait donc en aucune façon comme la complication d'une Hémochromatose ; la cirrhose pigmentaire et le cancer paraissent bien "associés", mais sans que l'on puisse dire lequel de ces deux phénomènes est primitif par rapport à l'autre.

Nous avons étudié séparément chacune des deux séries d'observations, il reste à préciser jusqu'où va la similitude des deux observations-types que nous avons dressées.

= Si nous comparons les deux tableaux cliniques, il apparait qu'une opposition se manifeste :

1° De façon très nette sur les antécédents :

- Dans la série I, on trouve le tableau typique d'une cirrhose bronzée ancienne associé à une élévation toujours nette de la sidérémie; il existe des antécédents familiaux de cirrhose bronzée dans la moitié des cas.

- Dans la série II, au contraire, il n'existe aucun antécédent évoquant une cirrhose bronzée; ni la biologie, ni l'enquête familiale n'apportent d'arguments en faveur de l'Hémochromatose.

2° Sur la précocité de l'atteinte des fonctions hépatiques :

- Dans les observations de la série I, la constatation d'une atteinte marquée des fonctions hépatiques dès la première consultation constitue l'exception (l'observation que nous rapportons).

- Au contraire, quatre des cinq malades de la série II présentent des signes d'altération marquée des fonctions

hépatiques dès le prèmier examen.

- Cependant, cette opposition n'est qu'apparente, et s'explique très simplement si l'on remarque que les malades du groupe I ont consulté tôt (en moyenne 4 mois avant le décès) pour des troubles marqués de l'état général, tandis que les malades du groupe II n'ont été vus que plus tardivement (en moyenne 2 mois avant le décès) précisément pour des troubles en relation étroite avec l'atteinte hépatique.

Nous n'expliquons pas pourquoi le signe qui a attiré l'attention du malade est différent dans les deux séries; nous nous contentons d'en faire la remarque, celle-ci n'étant évidemment valable que dans les cas que nous avons étudiés, cas qui sont trop peu nombreux pour tirer des conclusions générales d'une particularité.

3° Par contre, la période terminale est identique dans les deux séries :

- Sa durée est sensiblement la même (deux à six semaines)
- Elle est toujours marquée par une aggravation continue des troubles.
- Les deux modes d'évolution : avec prédominance de l'insuffisance hépatique, ou avec prédominance de la cachexie, se retrouvant dans les deux séries.

Nous avons opposé, dans le tableau suivant, les principaux éléments cliniques communs aux observations de la série I, aux éléments correspondants communs aux observations de la série II.

	Série I	Série II
Antécédents généraux	Alcoolisme modéré Jamais de troubles digestifs E.G. normal	Alcoolisme Troubles digestifs déjà anciens E.G. médiocre
Signes cliniques qui évoquaient une Hémochromatose	Toujours cirrhose bronzée ancienne Un diabète Sidérémie à 180 gammas ou au dessus	Aucune mélanodermie Aucun diabète Sidérémie non pratiquée ou subnormale
Signe d'alarme	Asthénie récente et croissante. Amaigrissement modéré	Voussure de l'hypochondre droit Ou poussée d'insuffisance hépatique Ou syndrôme abdominal aigu
Tableau à l'admission	Augmentation récente de l'hépatomégalie Ni circulation collatérale, ni ascite. Oedèmes modérés Epreuves hépatiques subnormales (3 fois sur 4)	Hépatomégalie Signes d'insuffisance hépatique 4 fois sur 5
Evolution	Ascite hémorragique Cachexie ou insuffisance hépatique	Ascite hémorragique Cachexie ou insuffisance hépatique
Délai	4 à 5 mois en moyenne	1 à 2 mois en moyenne

= La comparaison des résultats de l'étude anatomique dans les deux séries ne fait appâraitre que deux points d'opposition :

1° L'un, peu marqué, concerne la répartition hépatique du pigment ferrique :

- Imprégnation ferrique de tous les éléments non néoplasiques, mais prédominance sur la trame fibreuse dans la série I.
- Imprégnation ferrique aussi importante, mais également répartie dans tous les éléments non néoplasiques pour la série II. Notons que dans un seul cas de cette série, l'importance de la surcharge ferrique paraissait être en relation directe avec l'intensité des phénomènes de nécrose.

2° L'autre, beaucoup plus net, concerne la mise en évidence d'une surcharge ferrique polyviscérale :

- Dans tous les cas de la série I, il existe des lésions typiques d'Hémochromatose polyviscérale.
- Dans les cas de la série II, on n'a jamais (à une exception près) mis en évidence une surcharge ferrique extra-hépatique de quelque importance.

  Cette constatation appelle cependant quelques précisions :

  - Dans certaines observations, l'étude anatomo-pathologique parait avoir été incomplète.
  - Le seul cas où l'on ait découvert des lésions polyviscérales d'Hémochromatose (l'observation de GRENIER & ISIDOR) possède une histoire clinique également inhabituelle dans sa série :

    Sans doute, les signes de la cirrhose bronzée manquent (c'est pourquoi nous avons du classer cette observation dans la série II).

Mais la sidérémie, mesurée une seule fois, est à un taux, sinon franchement anormal, du moins assez élevé.

On retrouve dans les antécédents une affection parasitaire du foie.

Il existait une splénomégalie ancienne inexpliquée.

En fait, il s'agit là d'un tableau intermédiaire qu'il est bien difficile d'interpréter, mais qui présente l'intérêt de montrer que la classification des cas d'association Hémochromatose - Cancer primitif du foie en formes anatomo-cliniques et en formes anatomiques pures, très commode comme moyen d'étude, est peut-être trop stricte pour rendre compte de tous les faits d'observation.

On trouvera dans le tableau suivant, les caractéristiques anatomo-pathologiques de la série I comparées à celles de la série II.

	Série I	Série II
Etude macroscopique	Ascite hémorragique Gros ou très gros foie	Ascite hémorragique Gros foie
Répartition des lésions cancéreuses	Tous les types	Surtout adéno-cancer
Sclérose	Mutilante, mal systématisée	Mutilante, mal systématisée ou annulaire
Etat du parenchyme non néoplasique	Toujours réduit, signes de dégénérescence et de régénération dans une proportion variable Pas d'altérations cellulaires	Réduit, dégénérescence et régénération en proportion variable. Pas d'altérations cellulaires.
Répartition du pigment	Infiltration ferrique plus marquée dans le mésenchyme.	Infiltration importante également répartie dans tous les éléments non néoplasiques.
Altérations vasculaires	Thrombose portale et nécrose intra-tumorale dans tous les cas.	Idem - Nécrose souvent hémorragique.
Type histologique du cancer	Hépatocellulaire ++ Qf. différenciation ambiguë. Anaplasique ailleurs	Hépatocellulaire ++ Différenciation parfois ambiguë.
Métastases	Très rares	Très rares
Lésions d'hémochromatose extra-hépatiques	Pancréas (constantes) Myocarde Surrénales Région fundique (2 cas)	Absentes, minimes, ou non recherchées, dans quatre cas. Mises en évidence dans un cas

= A l'issue de cette étude, et sans prétendre donner une valeur générale à des constatations effectuées sur deux séries qui ne groupent qu'un petit nombre de cas, nous pouvons dire :

- Que dans les observations de la première série, le cancer du foie apparait cliniquement comme une complication d'une Hémochromatose ancienne prouvée biologiquement, et dont l'étude anatomique retrouve dans tous les cas les aspects typiques au niveau de nombreux viscères, et en particulier, du pancréas, du myocarde, des surrénales, et de la région fundique.

- Qu'au contraire, dans les observations de la seconde série, le cancer apparait cliniquement comme isolé (réellement primitif pourrait-on dire).
De plus, il ne parait pas justifié de parler d'Hémochromatose, la biologie n'apportant jamais d'arguments en faveur d'un trouble général du métabolisme du fer.
Enfin, si l'aspect anatomo-pathologique du foie est très comparable à celui qu'il présente dans l'Hémochromatose, la surcharge ferrique apparait dans presque tous les cas de cette série comme un phénomène local, et non pas général.

- Dans les observations de la seconde série (observations dans lesquelles le tableau clinique de l'Hémochromatose manque), il semblerait donc que la cirrhose pigmentaire soit un phénomène lié au développement du cancer, et non pas une cause favorisante de celui-ci; que l'on veuille expliquer la surcharge ferrique hépatique :

- Comme ORCEL (15) par des phénomènes de nécrose hémorragique intra-tumorale (ces phénomènes se retrouvant cependant aussi bien dans la série I que dans la série II).

- Ou encore, comme WEILL (20) par la présence d'une ascite hémorragique.

C O N C L U S I O N

Ayant eu l'occasion de suivre une observation privilégiée, nous avons étudié l'association, chez un même malade, d'une Hémochromatose et d'un cancer primitif du foie.

Cette observation contient des éléments qui se superposent exactement à ceux des autres publications dans lesquelles une cirrhose bronzée ancienne se complique tardivement d'un cancer primitif du foie.

En comparant ces publications à d'autres dans lesquelles le diagnostic d'Hémochromatose a été une découverte fortuite de l'examen anatomo-pathologique, il nous est apparu que sous le titre " Association Hémochromatose - Cancer primitif du foie ", on a rapporté deux ordres de faits pathologiques :

- Dans le premier groupe (dont fait partie notre observation), il s'agit de l'apparition d'un cancer primitif du foie chez un malade atteint, depuis plusieurs années, d'une Hémochromatose individualisée cliniquement et biologiquement.

Dans ces cas, l'étude anatomo-pathologique confirme toujours l'existence de lésions polyviscérales d'Hémochromatose.

- Le second groupe correspond à la mise en évidence, au cours de l'autopsie, d'une cirrhose pigmentaire associée à un cancer primitif du foie, alors que les signes cliniques et les examens biologiques évoquaient seulement un cancer hépatique.

Dans presque tous les cas de ce second groupe, l'imprégnation ferrique apparait comme un phénomène local, limité au foie.

Cette cirrhose pigmentaire isolée, accompagnant un cancer primitif du foie, ne nous parait pas devoir être rattachée, dans la majorité des cas, à l'Hémochromatose considérée comme une maladie générale autonome.

Vu, le Président de Thèse :

M. Ch. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

11 - LEGER L. - DEBRAY Ch. - DETRIE - GUYET : Adéno-cancer du foie, cirrhose avec surcharge ferrique, et thrombose portale - Archives des maladies de l'appareil digestif Octobre 1960 (p. 1309).

12 - LETULLE : Note sur trois observations de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique - Bulletin & Mémoire de la Société de Médecine des Hopitaux de Paris 1897 (p. 205 - 216).

13 - MAC DONALD : Cirrhosis and primary carcinoma of the liver. New England Journal of Medecine 1956.

14 - MONGES H. & JULIEN A. : Etude clinique du cancer primitif du foie - La Revue du Praticien 21 Février 1958 (p. 597).

15 - ORCEL L. : Les epitheliomas primitifs du foie chez l'homme. Etude de 26 cas français - La Semaine des Hopitaux de Paris, 20 Janvier 1958 (p. 337 - 404).

16 - RAUBER G. : Cancer primitif du foie avec Hémochromatose - Annales d'Anatomie pathologique 1957 (p. 89).

17 - SCHMIERER : Contribution à l'étude de l'association Hémochromatose - Cancer primitif du foie. Thèse Paris 1959 (N° 811).

18 - WARREN & DRAKE : Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis - American Journal of pathology 1951 (p. 573 - 609).

19 - WARTER & WEILL : Diagnostic biologique des Hémochromatoses - La Revue du Praticien, 11 Octobre 1958 (p. 3009).

20 - WEILL J.P. : Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire - Thèse Strasbourg 1954 (N° 1).